

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2780932号

(45) 発行日 平成10年(1998) 7月30日

(24) 登録日 平成10年(1998) 5月15日

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

A61K 31/70

ACN

A61K 31/70

ACN

31/365

31/365

45/00

45/00

// C07D305/12

C07D305/12

C07H 15/203

C07H 15/203

請求項の数 2 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-181109

(22) 出願日 平成6年(1994) 8月2日

(65) 公開番号 特開平7-53409

(43) 公開日 平成7年(1995) 2月28日

審査請求日 平成6年(1994) 8月2日

(31) 優先権主張番号 0 2 3 3 9 / 9 3 - 0

(32) 優先日 1993年 8月5日

(33) 優先権主張国 スイス (CH)

前置審査

(73) 特許権者 591003013

エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROC
HE AKTIENGESELLSCH
AFT

スイス・シーエイチ-4070バーゼル・グ
レンツァーヘルストラッセ124

(72) 発明者 クラウスーディーテル・ブレーマ
スイス国、ツェーハー-4123 アルシュ
ヴィル、ウルメンシュトラッセ 11

(72) 発明者 バベル・サヴェルヴィッチ
スイス国、ツェーハー-4055 バーゼル
、ミスイオーンシュトラッセ 15アー

(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外1名)

審査官 内藤 伸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬調製物

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性物質として、アカルボースおよびリ
パーゼ阻害剤を、通常の医薬担体と共に含有する肥満治
療剤。

【請求項2】 活性物質としてアカルボースおよびテト
ラヒドロリプスタチンを含有する、請求項1記載の肥満
治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、活性物質としてグ
ルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤の中、特
にアカルボースおよびリパーゼ阻害剤を、通常の医薬担
体と共に含有する医薬調製物に関する。このような調製
物は、肥満の治療に用い得ることが見出された。したが
って、本発明は、肥満の治療における、リパーゼ阻害剤

2

との組合せでの同時、個別、または時間的に間隔を置い
た使用のための、グルコシダーゼおよび／またはアミラ
ーゼ阻害剤の用途にも関する。さらに、本発明は、肥満
の治療におけるリパーゼ阻害剤との組合せでの使用のた
めの医薬調製物の製造における、グルコシダーゼおよび
／またはアミラーゼ阻害剤の用途にも関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 アカ
ルボース (acarbose)、アディポシン (adiposine)、ボグ
リボース (voglibose; A0-128)、ミグリトール (miglitol
1; Bay-m-1099)、エミグリテート (emiglitate; Bay-o-1
248)、MDL-25637、カミグリボース (camiglibo
se; MDL-73945)、テンダミステート (tendamistate)、A
I-3688、トレスタチン (trestatin)、プラディマ
イシン-Q (pradimicin-Q) およびサルボスタチン (salbo

statin) は、用いることができるグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤の例である。

【0003】テトラヒドロリプスタチン(tetrahydrolipstatin)、リプスタチン(lipstatin)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、ヴァリラクトン(valilactone)、エステラスチン(esterastin)、エベラクトンA(ebelactone A)、エベラクトンB(ebelactone B)およびRHC80267は、リパーゼ阻害剤の例である。

【0004】リプスタチンまたはエステラスチンのようなリパーゼ阻害剤を発酵により製造することをもたらすバイオマスまたは発酵ケーキもまた、リパーゼ阻害剤として用いることができる。後者は、例えばヨーロッパ特許出願第129,748号および米国特許第4,189,438号に記載されている。

【0005】アカルボースのようなグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤は、炭水化物の消化を遅らせることが知られている。テトラヒドロリプスタチン(オルリスタット; orlistat) のようなリパーゼ阻害剤は、腸においてリパーゼの部分的阻害をもたらすということもまた知られている。

【0006】しかしながら、単独療法(monotherapy) においては、減少ダイエットとの組合せでのリパーゼ阻害剤それ自体は、一般に中程度の体重減少をもたらすに過ぎず、グルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤は、実際に全く体重減少をもたらさない。

【0007】

【課題を解決するための手段】驚くべきことに、グルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤とリパーゼ阻害剤とを組み合わせた使用により、単独療法の場合より実質的に大きい体重減少がもたらされることが見出された。このことは、以下の試験によって明らかにされた：

【0008】試験は、二人の志願者(AおよびB)に対して、2回の試験期間において実行した。平均の1日当りのカロリーは、Aについては2,560Kcal、Bについては1,850Kcalであったことが、志願者らが全く医療を受けていない7日間の予備試験中に確かめられた。続く14日間の主試験の間、毎食ごとに120mgのオルリスタットおよび100mgのアカルボースを志願者に与えた。特別食は、固守せず、身体的活動は最小限に減らした。このとき、予備試験の場合のように、1日当りの平均カロリーは、Aについて2,185Kcal、Bについて2,050Kcalであることも確かめられた。両志願者の体重減少は、次の表から明らかであろう。

【0009】

【表1】

表1

試験日	体 重	
	A	B
1	74.3	88.7
2	74.1	88.5
3	74.6	89.1
4	73.9	88.0
5	73.5	88.4
6	73.3	88.2
7	73.0	87.7
8	73.6	87.8
9	73.3	87.7
10	73.1	87.4
11	72.8	87.2
12	72.4	87.5
13	72.4	87.2
14	72.2	86.4
15	71.9	86.1
体重減少	2.4	2.6

【0010】これに比べて、プラセボによる対照を用いた12週間の試験におけるオルリスタット(3×120mg/日)を用いた単独療法の場合の患者の体重減少は、平均1.8kg(すなわち、14日当たり0.3kg)であった[Int. J. Obesity 1992;16(Suppl. 1): 16, Abstr. 063]。

【0011】本発明にしたがって、グルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤は、リパーゼ阻害剤をも含有する医薬調製物の形態で、またはリパーゼ阻害剤を含有する調製物との特別な組合せとして、用いることができる。アカルボースおよびオルリスタットの使用が好ましい。

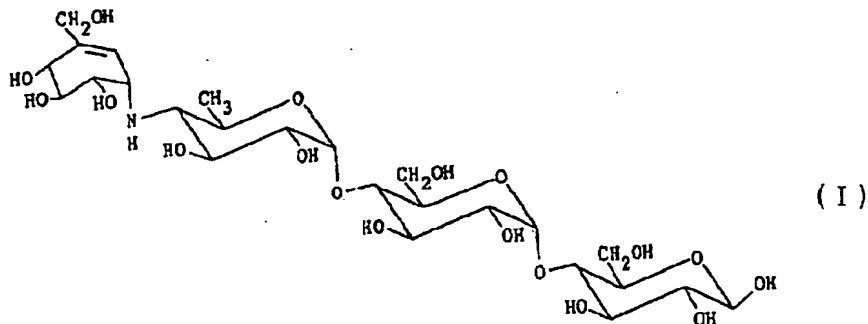
【0012】本発明の一態様は、活性物質としてグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤の中、特にアカルボースおよびリパーゼ阻害剤を、通常の医薬担体と共に含有する医薬調製物である。そのほかのグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤は、アディポシン(adiposine)、ボグリボース(voglibose; A0-128)、ミグリトール(miglitol; Bay-m-1099)、エミグリテート(emiglitate; Bay-o-1248)、MDL-25637、カミグリボース(camiglibose; MDL-73945)、テンダミステート(tendamistate)、AI-3688、トレスタチン(trestatin)、プラディマイシン-Q(pradimicin-Q)およびサルボスタチン(salbestatin)であってよい。上記医薬調製物のリパーゼ阻害剤は、テトラヒドロリプスタチン(tetrahydrolipstatin)、リプスタチン(lipstatin)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、ヴァリラクトン(valilactone)、エステラスチン

5
(esterastin)、エベラクトンA (ebelactone A)、エベラクトンB (ebelactone B) または RHC 8 0 2 6 7 であつてよい。本発明の好ましい態様は、活性物質として、式 (I) のアカルボースおよび式 (II) のテトラヒドロリ

6
プスタチンを含有する肥満治療剤である。

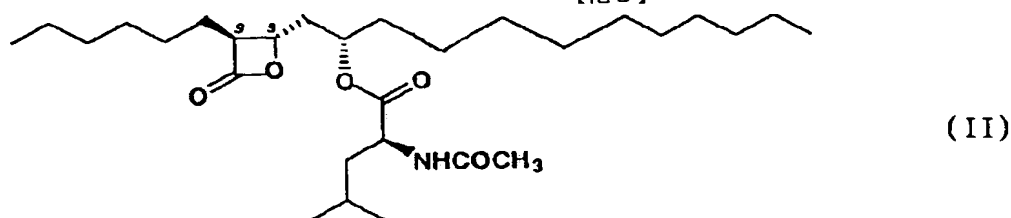
【0013】

【化1】



【0014】

【化2】



【0015】本発明の別の態様は、肥満の治療における同時、個別、または時間的に間隔をおいた使用のための組合せ調製物として、グルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤およびリパーゼ阻害剤を含有する製品である。上記製品のグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤およびリパーゼ阻害剤は、上記医薬調製物に用いるものと同じであつてよく、特にアカルボースおよびテトラヒドロリプスタチンを含有する製品であつてよい。本発明の別の態様は、医薬的活性物質としてグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤を、使用に関する指示と共に、肥満の治療における同時、個別、または時間的に間隔をおいた使用のためのリパーゼ阻害剤との組合せで含む商業的パックである。特に、アカルボースを、使用に関する指示と共に、テトラヒドロリプスタチンとの組合せで含む、上記の商業的パックである。本発明の別の態様は、グルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤をリパーゼ阻害剤との組合せで使用する肥満治療法である。特に、テトラヒドロリプスタチンとの組合せでアカルボースを使用する上記の肥満治療法である。

【0016】有効成分は肥満の治療のために経口的に投与する。これらは、体重1kg当り、1日当りの用量で、約0.003mg～約20mg、好ましくは0.015mg～10mgのグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤、および約0.15mg～20mg、好ましくは0.5mg軟ゼラチンカプセル

～10mgのリパーゼ阻害剤を投与することができる。

【0017】経口的投与のための本発明にしたがう調製物は、錠剤、カプセル、溶液または乳剤の形態をとることができる。錠剤およびカプセルのような固体用量決定形態は、用量決定単位当り約0.2mg～約100mgのグルコシダーゼおよび／またはアミラーゼ阻害剤および10mg～200mgのリパーゼ阻害剤を含有するのが便利である。

【0018】肥満の治療に加えて、本発明に従った調製物または有効物質の組合せは、糖尿病、高血圧、高脂血症およびインシュリン抵抗性症候群のような、太り過ぎと関連して頻繁に起こる病気の予防および治療のために用いることができる。

【0019】これらの示された全ての場合において、有効物質は上記の用量決定範囲で用いることができ、個々の用量決定は、治療すべき病気の性質ならびに患者の年齢および状態に応じて、医療専門家の権限において決定することができる。

【0020】本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明する。以下の組成の医薬調製物を、現在公知のやり方で製造した。

【0021】

【実施例】

例A

量／カプセル

60mg

オルリスタット (Orlistat)

7

8

中鎖トリグリセリド	4 5 0 μ l
アカルボース (Acarbose)	5 0 mg

【 0 0 2 2 】 例 B

硬ゼラチンカプセル	
アカルボース (Acarbose)	2 5 . 0 mg
オルリスタット (Orlistat)	3 0 . 0 mg
ラクトース結晶	3 7 . 0 mg
微結晶セルロース	2 0 . 0 mg
ポリビニルポリピロリドン	8 . 5 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	8 . 5 mg
タルク	4 . 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 mg
カプセル充填物重量	1 3 5 . 0 mg

【 0 0 2 3 】 例 C

錠剤	
アカルボース (Acarbose)	2 5 . 0 mg
オルリスタット (Orlistat)	3 0 . 0 mg
無水ラクトース	1 1 8 . 8 mg
微結晶セルロース	3 0 . 0 mg
ポリビニルポリピロリドン	1 0 . 0 mg
カルボキシメチルセルロース	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 2 mg
錠剤重量	2 2 5 . 0 mg

【 0 0 2 4 】 例 D

制御された活性物質放出と増加した胃内滞留時間を有する錠剤	
アカルボース (Acarbose)	5 0 . 0 mg
オルリスタット (Orlistat)	6 0 . 0 mg
粉末ラクトース	7 0 . 0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5 2 . 5 mg
ポリビニルポリピロリドン	7 . 5 mg
タルク	8 . 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 m g
コロイド状ケイ酸	1 . 0 mg
コア (錠剤核) 重量	2 5 0 . 0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 5 mg
タルク	1 . 2 5 mg
二酸化チタン	1 . 2 5 mg
フィルムコーティング重量	5 . 0 mg

【 0 0 2 5 】 例 E

再構成用粉末	
アカルボース (Acarbose)	1 0 0 . 0 mg
オルリスタット (Orlistat)	1 2 0 . 0 mg
エチルバニリン (Ethylvanillin)	1 0 . 0 mg
アスパルテーム (Aspartame)	3 0 . 0 mg
噴霧スキムミルク粉末	4 7 4 0 . 0 mg
総量	5 0 0 0 . 0 m g

フロントページの続き

(58) 調査した分野(Int. Cl.⁶, DB名)

A61K 31/70

A61K 45/00

A61K 31/365

C07D 305/12

C07H 15/203

CA (STN)

REGISTRY (STN)

WPIDS (STN)

THIS PAGE LEFT BLANK